Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.
Leiter: Geh.-Rat Prof. Dr. Borst.

Ein Fall von Spätmetastasen nach operiertem Mammakarzinom ohne Lokalrezidiv.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Franz Leitermann
appr. Arzt
aus München.

München
Buchdruckerei Hohenhaus, Landwehrstraße 29 (Ecke Schillerstraße)
1935

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.
Leiter: Geh.-Rat Prof. Dr. Borst.

Ein Fall von Spätmetastasen nach operiertem Mammakarzinom ohne Lokalrezidiv.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Franz Leitermann
appr. Arzt
aus München.

München
Buchdruckerei Hohenhaus, Landwehrstraße 29 (Ecke Schillerstraße)
1935

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München.

Im Geschehen um die Krankheit ist neben der Tuberkulose wohl das bedeutendste Problem, das den Arzt wie den Laien in gleicher Weise beunruhigt, das Krebsproblem. Es ist schon unendlich viel gearbeitet worden auf diesem Gebiete, man versuchte vor allem die Aetiologie des Krebses zu klären — es gibt eine Reihe wichtiger verständlicher Theorien — und man befaßte sich, was begreiflich ist, vor allem mit der Therapie des Krebses und deren Ergebnissen. Bei Gynäkologen und Chirurgen besteht heute die verbreitete Anschauung, daß ein Mammakarzinom frühzeitig durch Radikaloperation entfernt und wenn, was besonders in neuerer Zeit gefordert wird, es noch nachbestrahlt ist, geheilt werden kann. Im allgemeinen verlangen die Gynäkologen und Chirurgen eine 5jährige Beobachtungszeit für die Dauerheilung. Es werden aber von Zeit zu Zeit immer wieder Fälle beobachtet, in welchen nach dieser Beobachtungszeit sich die Heilung trotz vorausgegangener Radikaloperation frühzeitig erfaßter Fälle nur als eine Scheinheilung herausstellt dadurch, daß viele Jahre später Rezidive mit Metastasen auftreten oder was seltener ist, nur Spätmetastasen ohne örtliches Rezidiv, an deren Folgen der Betroffene zugrunde geht. Am Pathologischen Institut kam ein Fall zur Sektion, der interessant und lehrreich zugleich ist. Es handelt sich um eine Frau M. K., der vor 18 Jahren wegen Karzinom die rechte Mamma mit den regionären Achseldrüsen entfernt wurde. Die Patientin fühlte sich im Anschluß an die Operation jahrelang gesund; aber 18 Jahre später kam sie an den Folgen weitverbreiteter Nah- und Fernmetastasen ad exitum. Ein Lokalrezidiv fehlte.

Es folge hier nun die Krankengeschichte, aufgenommen an der II. Med. Klinik in München, jedoch nur soweit, als sie für die Arbeit von Bedeutung ist.

Anamnese: Der jetzt 60 jährigen Frau ist mit 20 Jahren die Spitze eines Möbelstückes heftig gegen die rechte Brust gefallen. Seit dieser Zeit hat die Patienten immer einen harten Knoten an dieser Stelle gefühlt. Als die Patientin 42 Jahre alt war, wurde dieser Knoten in wenigen Monaten rasch größer. An der Chirurgischen Klinik in Halle wurde Karzinom festgestellt und deshalb die ganze rechte Mamma mit den dazugehörigen Achseldrüsen entfernt. Seit dieser Zeit hat Patientin nirgends mehr eine Verhärtung gespürt, hat sich immer gut bücken können, ohne Schmerzen in der Wirbelsäule zu verspüren. Vor 2 Jahren Diabetes, der auf Diätbehandlung zurückging.

Seit ungefähr 4 Wochen klagt Patientin beim Atmen über starkes Stechen in der linken Brustseite. Seit 8 Tagen wurden die Schmerzen immer heftiger und Patientin nahm sichtlich an Kräften ab.

Status: Mittelgroße Patientin, in leidlich gutem E. Z., Haut blaß, Schleimhäute sind gut durchblutet, keine Oedeme, keine Exantheme, keine Cyanose.

Thorax: flach, linke Seite schleppt beim Atmen nach. Klopfschall über der ganzen linken Lunge verkürzt gegenüber rechts. Rauchfuß'sches Dreieck positiv, Dämpfung im Traube-schen Raum, Damoiseau'sche Linie nicht mit Sicherheit perkutierbar. Atmungsgeräusch über der ganzen linken Lunge bronchial, rechts vesikulär. Links hinten unten Atmungsgeräusch fast vollkommen aufgehoben. Bronchophonie über der ganzen linken Lunge. Stimmfremitus links hinten unten abgeschwächt.

Abdomen: Starke Druckempfindlichkeit im rechten und linken Oberbauch, Druckempfindlichkeit in beiden Nierengegenden. Klopfempfindlichkeit der unteren Brustwirbelsäule. Weiterhin wird mittelschwerer Diabetes festgestellt und mit Diät behandelt.

Verlauf: Wiederholte Röntgenaufnahmen des Thorax ergeben fast immer dasselbe Bild, nämlich schwere Verschattung der ganzen linken Lunge. Die Punktion der linken Lunge ergibt nichts Spezifisches. Ein Monat vor dem Ableben der

Frau taucht zum ersten Mal der Verdacht auf Pleuratumor auf. Exitus erfolgt unter zunehmender Verschlechterung des Krankheitsbildes nach 6 Monate langem Klinikaufenthalt in noch leidlich gutem Ernährungszustand.

Die Obduktion, Sekt. Prot. Nr. 983/1932, ergab — kurz referiert — Folgendes:

Am Manubrium sterni links in Gegend der Articulatio sterno cost. wölbt sich ein walnußgroßer derber unverschieblicher Knoten vor. Zwerchfellstand rechts in Höhe der 3. Rippe, links in Höhe des 4. J. C. R. Bei Eröffnung des Brustraums ist die rechte Lunge leicht zurückgesunken, auf ihrer Oberfläche finden sich zahlreiche bis haselnußgroße grauweiße, subpleural gelegene Knoten. Die gesamte linke Lunge ist vollkommen mit den Rippen derb verbacken und kann aus ihren Verwachsungen zum Teil nur mit dem Messer gelöst werden. Die erste und dritte Rippe sind stark brüchig. Rippenteile werden in situ mit herausgenommen. Der beschriebene Knoten am Manubrium sterni hat das Brustbein vollkommen durchwachsen und wölbt sich auch auf der Innenseite vor. Die ganze Fossa supraclav. ist ausgefüllt mit Tumormassen. Art. und Vena subcl. sind von Tumormassen ummauert, ihr Lumen jedoch nicht verengt. Die rechte Lunge zeigt auf dem Schnitt, neben den subpleural gelegenen Knötchen auch im Parenchym aller Lappen multiple, erbsengroße, weiße Knötchen von derber Konsistenz. Der Luftgehalt der rechten Lunge ist erhalten. Die linke Lunge ist nur noch als derbes Tumorpaket zu erkennen, Ober- und Unterlappen sind nicht mehr isolierbar. Im Durchschnitt sieht man einen ungefähr apfelgroßen Rest völlig atelektatischen Lungengewebes, in der Mitte davon ist wiederum ein ca. walnußgroßer vermutlich dem Hilus zugehöriger weißer und harter Knoten vorhanden. Die atelektatische Lungenpartie ist völlig umgeben von einem Tumorpanzer, dessen Breite durchschnittlich 10 cm mißt. In der Spitzenpartie lassen sich kammerähnliche Hohlräume feststellen. Dem Unterlappen entsprechend findet man eine einzige Höhle, die durchsetzt ist von derben bindegewebigen

Trabekeln und die zum Teil mit Detritus und hämorrhag. Exsudat angefüllt ist. Die Bronchien zur rechten Lunge sind weit. Der linke Hauptbronchus ist, soweit aufschneidbar, unverändert. Beim Sondieren stößt man auf das derbe Tumorpaket.

Die Milz ist nicht vergrößert, sehr weich und zeigt auf ihrer Oberfläche einen ungefähr gut kirschgroßen, gelbweißen Knoten, der sich auch in das Milzparenchym hinein erstreckt,

Die Leber ist groß, hat glatte Oberfläche. Die rechte Oberfläche ist leicht vorgebuckelt durch einen ca. klein-apfelgroßen Tumor, der, wie ein Schnitt zeigt, weit in das Leberparenchym hineinreicht. Die Konsistenz des Tumors ist derb, die Schnittfläche weiß. Auf der Unterfläche des rechten Leberlappens zeigt sich eine graugelbe Verfärbung und beim Einschneiden auf diese Partie entleert sich reichlich dunkelrote Flüssigkeit und zerfallenes Lebergewebe aus einer ungefähr eigroßen Höhle. Sonst sind im Lebergewebe noch vereinzelt kirsch- bis walnußgroße weiße Knoten von derber Konsistenz vorhanden.

Nieren: Auf der Oberfläche der linken Niere findet sich ein erbsengroßes, weißes, derbes Knötchen, das, wie ein Schnitt zeigt, auch ins Parenchym übergeht.

Wirbelsäule: Ein Längsschnitt ergibt, daß der 2. und 3. L.W. rundovale weißliche Knoten von ungefähr Erbsen- bis Bohnengröße enthält. Die Knoten, teils konfluierend, reichen bis an die Zwischenwirbelscheiben.

Sonst sind bei genauer Durchsuchung im Körper keine krebsigen Veränderungen mehr vorhanden.

Zusammengefaßt finden wir also bei der Obduktion in vielen Organen krebsige Wucherungen, die ihrem Aussehen und ihrer Verbreitung nach als Metastasen anzusehen sind. Als Primärtumor erweist sich das vor 18 Jahren operierte Mammakarzinom. Der Beweis wird geliefert durch die histologische Untersuchung der einzelnen Geschwulstknoten, die ja erst die Natur der gefundenen Karzinommetastasen und ihre

Herkunft zeigt. Die Gegend der Operationsnarbe ist völlig frei von Krebs, ein örtliches Rezidiv fehlt. Nach Angabe des Ehemannes war die Frau nach der Operation voll leistungsfähig und, abgesehen vom Diabetes, vor zwei Jahren, immer gesund. Auch wiederholte Nachuntersuchungen über den Erfolg der Mammaoperation waren immer befriedigend. Dieses beschwerdefreie Intervall zwischen der Operation und dem Manifestwerden der Krebsmetasten, an deren Folge die Patientin schließlich zugrunde ging, ist sicherlich auffallend lang. Was dafür die Ursache sein könnte, darauf soll später in dieser Arbeit eingegangen werden.

Nun zur Frage der Metastasierungswege des Mammakarzinoms. Nach verbeiteter Auffassung metastasiert das Mammakarzinom auf dem Lymph- und Blutwege.

Die Frage der Verbreitung der Krebszellen beim Mammakarzinom ist schon vielfach untersucht worden. Grundlegende Arbeiten lieferten hiefür Heidenheim (1889), Gerota (1897) mit der nach ihm benannten Methode, ferner Oelsner, Rodman (1911) u. a. Im allgemeinen sollen Brustwand, Pleuren, Herzbeutel, Mediastinum, mediastinale Lymphknoten und Lungen auf dem Lymphwege ergriffen werden. Für Fernmetastasen kommt der Blutweg in Betracht. Jedoch ist die Frage der Verbreitungswege beim Mammakarzinom noch sehr umstritten. Daß das Karzinom auf dem Lymphweg metastasiert, wird durchwegs von allen Autoren als bewiesen betrachtet. Der Streit ist vielmehr darüber entbrannt, inwieweit das Karzinom auch auf dem Blutwege sich ausbreitet. Lubarsch fordert besonders für die späteren Stadien des Krebswachstums eine hämatogene Aussaat der Krebszellen. Goldmann, der sehr oft Einbrüche in die Venen des Primärtumors fand, sagt, der Blutweg komme beim Mammakarzinom mehr für lokale diskontinuierliche Metastasen in Frage, weniger für Fernmetastasen im Gegensatz zum Sarkom. van Raamsdonck fand Einbrüche der Karzinomzellen in Blutgefäße in 80 % seiner Mammakarzinomfälle, allerdings erst bei sorgfältigster Untersuchung.

Ewing mißt diesem Vorgang nicht die Bedeutung bei, die ihm sonst zugemessen wird und spricht vor allem von einer Verbreitung des Karzinoms auf dem Lymphweg. Am stärksten vertritt letztere Anschauung Handley, der die Metastasierung der Karzinomzellen auf dem Blutwege fast vollständig ablehnt und dafür auch eine Begründung gibt, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Borst sah vielfach intravaskuläre Geschwulstmassen „lose oder fest eingekeilt" in Lungenarterien, anderen großen Arterien und in Kapillaren und erwähnt die Thomaschen Gesetze, nach denen für Blutgefäß-Metastasen besonders Lunge, Leber, Milz und Knochenmark bevorzugte Gebiete sind. Der Weg in die Blutbahn kann direkt oder über den Ductus thoracicus indirekt erfolgen.

In unserem Falle bin ich der Meinung, daß die linke Lunge und Pleura durch Einbruch des Primärtumors in die Blutbahn hämatogen betroffen war.

Ob dabei die Lunge zuerst und anschließend die Pleura oder umgekehrt von Krebszellen infiziert wurde, möchte ich nicht entscheiden. Es macht aber in unserem Falle den Eindruck, als wäre von der Lungenbedeckung, also den Pleuren aus, die nur noch einen Karzinompanzer darstellten, die linke Lunge konzentrisch von Krebs erfaßt und immer mehr und mehr eingeengt worden. Eine Metastasierung in die Pleuren und Lungen, die beim Mammakarzinom das übliche ist, — die Lymphbahnen der Mamma hängen innig mit denen der Pleura und Lungen und bronchialen Lymphdrüsen zusammen und diese stehen ihrerseits wieder mit dem Ductus thoracicus in Verbindung, wie bereits vielfach nachgewiesen ist — kommt in unserem Falle sicherlich nicht in Frage, weil ja die Pleura auf der Seite der Operationsnarbe vollkommen frei von Karzinom befunden ist. Von der linken Lunge aus sind die Karzinomzellen über den großen Kreisverlauf in die übrigen Organe gelangt. Entweder lassen die Lungenkapillaren die Krebszellen hindurchtreten und diese gelangen dann über das linke Herz

in die allgemeine Zirkulation oder die Krebszellen bleiben in den Lungenkapillaren hängen, entwickeln hier Metastasen und führen später durch erneuten Einbruch in Lungenvenen zur Metastasierung im großen Kreislauf.

Letzteres erscheint mir am wahrscheinlichsten, so daß ich in unserem Falle annehme, daß zuerst die linke Lunge mit Pleura karzinomatös wurde und von hier aus nach einer gewissen Wachstumszeit, eine Weiterverbreitung des Krebses in die übrigen betroffenen Organe erfolgte. Zu letzterer Anschauung bringt mich die Tatsache, daß die linke Lunge fast in ihrer Gesamtheit karzinomatös ist, während es sich in all den anderen Organen um kleinere Krebsgeschwülste handelt. Ich glaube, daß es einer längeren Wachstumszeit bedurfte, bis es zu dem Bilde, wie es die linke Lunge darstellt, kam, als bei den kleinen Metastasen in der Niere, Milz oder Knochenmark. Allerdings darf man auch nicht vergessen, daß die Lunge als lockeres Organ den Krebszellen bei ihrem Wachstum vielleicht weniger Widerstand entgegensetzt, als z. B. der Knochen.

Es folge nun hier das Ergebnis der histologischen Untersuchung der Metastasen im Pleura, Lungen, Leber, Milz, Niere, ferner im Sternum und in der Lendenwirbelsäule. Hervorheben möchte ich, daß bei der mikroskopischen Untersuchung in keinem anderen Organ Krebs nachgewiesen werden konnte. Auf feinere Organveränderungen, die aber mit dem Karzinom nicht in engerem Zusammenhang stehen, gehe ich in dieser Arbeit nicht ein. Weiterhin möchte ich bemerken, daß ich die Paraffin- und Celloidineinbettung vornahm und die Färbung mit Haematoxylin-Eosin und nach van Gieson ausführte.

In Erinnerung an die Tatsache, daß Rezidive so klein sein können, daß man sie leicht übersieht, trotzdem aber die Ursache der Metastasen sind, habe ich das Gewebe der auf der Unterlage gut verschieblichen Operationsnarbe und die Umgebung davon makroskopisch genauestens abgesucht, aber keinerlei krebsige Veränderungen finden können. Ebenso ist die linke atro-

phische Mamma, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, frei von Karzinom. Eine histologische Untersuchung der Operationsnarbe konnte leider nicht vorgenommen werden, da das entsprechende Material bereits fortgeschafft war. Es kann aber ein Rezidiv soviel wie ausgeschlossen werden aus den Verhältnissen, wie sie die makroskopische Besichtigung der gut verschieblichen Narbe, der darunterliegenden Muskulatur und der muskul. Thoraxwandung ergibt. Die schweren karzinomatösen Veränderungen der Pleura, Lunge und Thoraxwand lagen auf der linken Seite, also der Operationsnarbe entgegengesetzt.

Die Pleura der linken Lunge ist im Zusammenhang mit darunterliegendem Krebsgewebe (Lunge) entnommen. In der Pleura sehen wir massenhaft Krebszellen zu soliden kolbigen Strängen und Haufen angeordnet. Zwischen den Krebszellhaufen ist das bindegewebige Stroma spärlich vertreten und kernarm.

Gelegentlich sind etwas dickere Stromazüge sichtbar, besonders um vielfach zusammengelagerte Krebshaufen, mit stellenweise lymphozytärer Infiltration. Das Wachstum ist ausgesprochen infiltrierend. Von der Oberfläche nach innen folgen massive Krebsparenchymkörper, dann ausgedehnte, flächenhafte Nekrosen, verschiedentlich noch deutliche Kernreste und Kerntrümmer enthaltend. Die Lymphgefäße der Pleura sind z. T. strotzend von Karzinomzellen ausgefüllt, auch kleinere Gefäßlumina finden wir von Karzinomzellen erfüllt. Schnitte aus den zentralen Teilen der linken Lunge ergeben im ganzen dasselbe Bild, nämlich solide Stränge und Nester von Karzinomzellen zu Parenchymkörpern angeordnet. An manchen Stellen ist das Bindegewebe sehr reichlich vertreten und starke Übergänge zum Scirrhus fallen in die Augen. Sehr häufig stoßen wir auf nekrotische kernlose Partien. Von normalem Lungengewebe ist nirgends mehr etwas zu erkennen. Die Metastasen auf der rechten Lunge sind kleinknotig. Verschiedentlich untersucht zeigen die Schnitte ein durchaus einheitliches Bild. Das zwischen den einzelnen Krebsmetastasen liegende Lungengewebe ist krebszellenfrei. An manchen Stellen finden wir in nächster Nähe der Krebsknoten

isolierte kleine Krebsnester, die sicherlich von dem Knoten abgehende, infiltrierende Ausläufer sind und nur im Schnitt isoliert erscheinen. Das Lungengewebe ist emphysematös gebläht. Die Krebszellen liegen in Nestern und soliden Strängen, umgeben von geringen Mengen Bindegewebsfasern. Der Aufbau ist durchwegs dicht, Ansätze zu Lumenbildung finden wir sehr oft, ein normales Lungengewebe in den Metastasen ist keineswegs mehr zu erkennen. Am Übergang ins normale Gewebe finden wir lymphozytäre Infiltration.

Was die Zellen im einzelnen in den bisher beschriebenen Metastasen betrifft, so sind diese meist mittelgroß bis groß, kubisch, polygonal und oval, oft gegenseitig abgeplattet. An wenigen Stellen sind große Unregelmäßigkeiten und Ungleichheiten der Zellen. Die Zellen in ihrer Anordnung erinnern sehr an die eines typischen soliden Mammakarzinoms.

Kommen wir nun zur Schilderung der Metastasen in der Leber. Die knotenbildenden Karzinomzellen liegen angordnet in soliden großen Haufen und kolbigen Strängen, die durch schmale Stromazüge getrennt sind. Um die Gesamtheit dieser Nester laufen derbe Bindegewebszüge. Ein anderer Schnitt zeigt die bindegewebige Leberkapsel schwielig verdickt, durchsetzt von Lymphozyten, an manchen Stellen auch von kleinen Blutungsherden, aber frei von Karzinomzellen. Unter der Serosa folgt Lebergewebe, die Leberzellen sind atrophisch und z. Teil stark dissoziiert, vielerorts ist das Lebergewebe wie erdrückt. Dann folgt darunter ein massives Karzinomgewebe in charakteristischer Anordnung eines soliden Karzinoms, mit zierlichem Bindegewebe und auch sehr derben Stromazügen. Nach ihnen folgt wieder Lebergewebe, das am Übergang zwischen den Läppchen proliferiertes und bisweilen sehr lymphozytenreiches Bindegewebe enthält. Krebszapfen dringen zwischen die Läppchen ein. Der Übergang in normales geordnetes Lebergewebe folgt dann rasch. Manchmal sehen wir Äste der Arteria hepatica von Tumorzellen ummauert, ohne Einbruch durch die Arterienwand in das Lumen.

Um Wiederholungen zu vermeiden, möchte ich jetzt kurz zusammenfassen: Die Nieren-, Milz- und Knochenmetastasen ergeben ebenfalls ein solides Karzinom von ähnlichem Bau wie die schon beschriebenen Metastasen, mit dem Unterschied, daß die Metastasen in der Lendenwirbelsäule und im Sternum ganz entschieden bindegewebsreicher sind wie all die anderen Metastasen und deutliche Übergänge zum Scirrhus zeigen. Auch finden wir in den Knochenmetastasen eine weit größere Zellenpolymorphie.

Wenn wir nochmals wiederholen, ist das Ergebnis der histologischen Untersuchung folgendes: Die Metastasen in den verschiedenen Organen sind von ziemlich einheitlichem Charakter eines soliden Karzinoms mit Neigung zu Scirrhusbildung und Ansätzen zur Drüsenbildung. Die Zellen entsprechen in ihrer Anordnung und in ihrem Aussehen denen, wie wir sie beim soliden Mammakarzinom finden. Es sind Abweichungen im histologischen Bild in einzelnen Geschwulstpartieen und in den verschiedenen Organen betreffs des Bindegewebsgehaltes vorhanden. Diese Verschiedenheiten sind nichts Ungewöhnliches, denn es ist gut bekannt, daß schon im Primärtumor an verschiedenen Stellen ein histologisch verschiedenes Aussehen auftreten kann, z. B. an einer Stelle das Bild des gewöhnlichen Karzinoms, an anderen Stellen derselben Geschwulst Übergänge zum Scirrhus, in den regionär erkrankten Drüsen, einem jüngeren Stadium der Krebsentwicklung, können sich Bilder finden, die dem zellreichen Carcinoma simplex oder dem Medularkrebs angehören. Für diese Abweichungen sind verantwortlich das Alter und bei den Metastasen die sehr variablen Verhältnisse der Örtlichkeit, auf denen das Karzinom wächst. Aus den örtlichen Verhältnissen ist sicherlich auch die Tatsache zu erklären, daß der maligne Primärtumor zellreich, das örtliche Rezidiv aber oft nur klein und scirrhös ist. Das derbe Narbengewebe ist für eine reichere Zellentwicklung ungünstig. Es ist auch bekannt, daß zentrale ältere Partieen des Karzinoms zellarm, die Ausläufer jedoch zellreich sind. Diese bindegewebige Schrumpfuug

in der Krebsgeschwulst, welche die Zellarmut zur Folge hat, ist eine Art der Heilbestrebung des Körpers gegenüber dem Krebs (Aschoff, Wunderli), vielleicht eine besondere chemische Einwirkung der Epithelien auf das Bindegewebe.

Wenn wir die Krankengeschichte nochmals durchgehen, so hören wir, daß die Frau den Tumor in der rechten Mamma schon seit dem 20. Lebensjahr im Anschluß an ein starkes Trauma hat. Es spräche dies im Sinne der Reiztheorie Virchow's, welche die Entstehung des Karzinoms auf traumatische Einflüsse, die den später krebsig erkrankten Körperteil entweder als einmaliges starkes Trauma oder als Summe von wiederholten kleinen Insulten trafen, zurückführt.

Die Fälle von Karzinom, die auf ein Trauma zurückzuführen sind, sind in der Literatur vielfach erwähnt und betragen ungefähr 10 %. Bei der Frau muß man wohl aber annehmen, daß es sich bei dem so lange bemerkten Tumor um einen gutartigen Tumor handelte, der erst nachträglich eine Umwandlung in Karzinom erfuhr, was dann das raschere Wachstum bei der 42jährigen Frau bedingte, denn es ist sicherlich kaum anzunehmen, daß ein Karzinom so lange stationär bliebe. Wenn man aber bedenkt, wie lange der Tumor nach Angabe der Frau bestanden hätte, ohne daß die Frau deshalb einen Arzt aufsuchte, so ist nicht zu verwundern, daß bereits zur Zeit der Operation innere Metastasen bestanden, ohne klinische Symptome zu machen, die aber dann zum Spät-Metastasentod führten, trotzdem der Primärtumor mit regionären Drüsen wirklich radikal entfernt und wie das Freisein von örtlichem Rezidiv beweist, auch geheilt war.

Es ist klinisch von großer Bedeutung, in welchem Stadium ein Mammakarzinom operiert wird. Nach einer Statistik der Schloffer'schen Klinik in Prag ergaben Mammakarzinome, die erst ein Vierteljahr bestanden und dann zur Operation kamen, bei dreijähriger Beobachtung 43,24 % Heilungen gegen 32,3 % Heilungen, wenn der Tumor schon mehr als ein Jahr bestand. Bei 5jähriger Beobachtungszeit ergaben sich analog Zahlen von

30 % bezw. 19,6 %. Das schlechtere Zahlenverhältnis kommt natürlich daher, daß die Operierten innerhalb der Beobachtungszeit am Rezidiv bezw. den Metastasen ad exitum kamen. Es zeigt sich also hierin, daß die frühzeitige Operation sehr stark die Metastasenbildung und somit den Metastasentod beeinflußt im Sinne einer starken Verminderung der Metastasenbildung, die bei Mammakarzinom durch die Operation erheblich, bedeutend besser aber noch beim frühzeitig operierten Magenkarzinom ist. Ferner ist festgestellt, daß es für den Verlauf des Mammakarzinoms, für Metastasierung und Rezividierung nicht ganz gleichgültig ist, um welche histologische Form des Karzinoms es sich handelt, daß die Fälle von solidem und wohldifferenziertem Adenokarzinom bei Operation im Frühstadium, also wenn die regionären Drüsen noch frei sind, über 93 % dreijährige Heilung gegen nur 30 %, wenn die Drüsen schon karzinomatös sind, während bei den scirrhösen Formen die Fälle mit noch freien Achseldrüsen nur mehr 66 % Heilung aufweisen gegenüber 33,3 % bei Metastasen in den Drüsen. Hintze sagt, der Scirrhus erscheint nur im Anfang etwas weniger gefährlich, im weiteren Verlaufe aber nimmt seine Wachstumstendenz sehr zu und was bedeutsam ist, er hat eine besondere Neigung zum Rezidivieren, welche bei ihm größer ist, als bei irgend einer anderen histologischen Karzinomform. Sadlier belegt seine Ausführungen zahlenmäßig und sagt, die größten Zahlen bezüglich Freisein von Rezidiv und Metastasen der einzelnen Krebsformen ergaben das Adenokarzinom mit 66 %, der Scirrhus mit 35 %, der Markschwamm mit 29 %. Auch ist es gewiß nicht gleichgültig, in welchem Alter die operierten Patienten standen und es hat sich erwiesen, daß die geringste Zahl von Heilungen nach Mammakarzinom sich für das 30.–40. Jahr und die höchste Zahl sich für das 50. und 60. Jahr ergibt. Die Heilungstendenzen bei Auftreten des Krebsleidens sind also in jüngeren Jahren schlechtere.

Wenn wir alte und neue Krebsstatistiken durchsehen, so fällt auf, wie sehr sich die Resultate bezüglich Freisein von Rezidiv und Metastasen heute im Vergleich zu früheren Jahr-

zehnten gebessert haben, was mit der verbesserten und radikaleren Operationstechnik (Volkmann, Küster, Heidenhain, Rotter, Halsted) zusammenhängt, die schließlich wiederum auf den histologischen Untersuchungen über die Verbreitungswege des Mammakarzinoms aufgebaut ist. Eine von vielen aufgestellten Statistiken möge dies veranschaulichen.

Das 3-jähr. Freisein von Rezidiv und Metastasen betrug

1865—75	9,4 %
1875—85	10 %
1885—95	34,8 %
1895—05	46,5 %
1911—17	44,34 % (Prager Klinik, Schloffer).

Eine 4-jähr.	Heilung	wird	angegeben	von	Hertaux	mit	43,3 %
„ 8 „	„	„	„	„	„	„	16,9 %
„ 10 „	„	„	„	„	Bunts	„	10 %
„ 15 „	„	„	„	„	Hertaux	„	8,1 %
„ 20 „	„	„	„	„	„	„	2,4 %

Die Zahl der lokalen Rezidive wird bei Mammakarzinom von Jahr zu Jahr geringer, die der Drüsen- und Organmetastasen nimmt dagegen zu und Depage macht darauf aufmerksam, daß diese Organmetastasen verhältnismäßig spät auftreten; es sei daran wohl die radikalere Beseitigung der Drüsen bei der heutigen Operationstechnik schuld, denn diese erleichtere den Karzinomzellen den Übertritt ins Blut und schränke die örtlichen Rezidive ein. Depage belegt diese seine Ausführungen mit einer Statistik.

Die größte Zahl der Rezidive, vielfach verbunden mit Metastasen zeigt sich in den ersten drei Monaten nach der Operation. Die Zahl der postoperativen Todesfälle an Rezidiv und Metastasen hat im zweiten Jahre den Höhepunkt erreicht. Nach dem Zeitraum von 3—5 Jahren werden Rezidive und Metastasen immerhin so selten, daß gewisse Schlüsse über den Erfolg der Operation erlaubt sind und vielleicht auch die Berechtigung,

von einer Heilung zu sprechen, besteht. Wenn man an Hand von Statistiken von operierten Mammakarzinomen die Fälle von Spätmetastasen **ohne** örtliches Rezidiv aussucht, so machen diese eine verschwindend kleine Zahl aus. Hier möchte ich nun hinweisen, daß man den Begriff Rezidiv und Metastase nicht immer einheitlich verwendet findet und in vielen Arbeiten der Ausdruck Rezidiv gebraucht wird, wenn nach scheinbarer operativer Heilung später in irgend einem Teil des Organismus eine **Metastase**, wie wir diesen Begriff gebrauchen, auftritt.

Wiesmann schreibt, daß von 106 Fällen von Mammakarzinom (1911—1917), die operiert wurden, 3 mal Spätmetastasen ohne örtliches Rezidiv auftraten. In einem Fall erfolgte der Tod 14 Jahre nach operativer Entfernung des Primärtumors an inoperablen Metastasen in den Supraklavikulardrüsen, ein örtliches Rezidiv fehlte. In den beiden anderen Fällen erfolgte der Tod 10 bezw. 6 Jahre nach Operation des Primärtumors an inneren Metastasen. Örtliche Rezidive fehlten.

Wunderli fand unter 187 operierten Fällen einen Fall von Spätmetastasen bei fehlendem Lokalrezidiv und macht bei dieser Gelegenheit aufmerksam, daß regionäre Rezidive so klein sein können, daß sie der Betrachtung entgehen können, weshalb es wichtig ist, danach zu fahnden, damit nicht irrtümlich der Fall als Spätmetastase ohne Lokalrezidiv betrachtet würde.

Schröder veröffentlicht 347 Fälle von operiertem Mammakarzinom, davon starben 182 Patientinnen an Rezidiv und Metastase, 15 davon ohne örtliches Rezidiv. Unter 76 Patientinnen erkrankten nach 4jähriger Heilung 19,7 % an Spätmetastasen. **Parker** gibt analog Zahlen an mit 26,9 %, **König** mit 15 %, **Poulson** mit 18,1 %.

Labhart berichtet 2 Fälle aus der Rostocker Klinik. In dem einen Falle handelte es sich um ein Carcinoma scirrh. mammae, das „erfolgreich" operiert war. Nach 8 Jahren trat allgemeine Karzinose ohne örtliches Rezidiv auf. Im zweiten Fall traten nach 5½ jähriger Gesundheit Pleura-, Leber- und Knochenmetastasen auf. Wiederum fehlte ein örtliches Rezidiv.

Oldeskop schreibt über einen Fall aus der Kieler Klinik. Hier traten die Spätmetastasen 9 Jahre nach der Mamma-Amputation im Magen auf. Kein Lokalrezidiv.

v. Schmidt berichtet über 228 Fälle von operiertem Mammakarzinom. 21 davon starben an Metastasen ohne örtliches Rezidiv, hauptsächlich in $^{1}/_{4}$—1 Jahr, in 3 Fällen handelt es sich um Spätmetastasen nach 3, 4 und $5^{3}/_{4}$ Jahren. v. Mayer beobachtete an der Züricher Klinik einen Fall von Spätmetastase in der Leber 5 Jahre nach Operation eines Scirrhus mammae, G. V. Schmidt fand fast 7 Jahre post operationem eines Mammakarzinoms Leber-, Lungen- und Pleurametastasen ohne Lokalrezidiv. L. Simon spricht von wenigen Spätmetastasen ohne örtliches Rezidiv unter 101 Fällen von operiertem Mammakarzinom.

Wir sehen aus Vorstehendem, daß Spätmetastasen ohne Lokalrezidiv selten vorkommen und wenn dies der Fall ist, sie immer vereinzelt beschrieben, oder aus den Statistiken herausgehoben werden. Wenn man nun bedenkt, daß die an Mammakarzinom operierten Frauen, mit jedem Jahr, das im Anschluß an die Operation vergeht, immer mehr aus der Kontrolle der Krankenhäuser kommen, ein Teil der Frauen an interkurrenten Krankheiten außerhalb der Kliniken zu Grunde geht, und ein Obdukktionsbefund dann fehlt, ferner sicherlich eine Reihe von Spätmetastasen als Todesursache nicht erkannt werden, weil das örtliche Rezidiv fehlt — wie in unserem Fall, wo die klinische Diagnose lautete: raumbeengender Prozeß im linken Thoraxraum -- Tbc.? Pleuratumor? — so kommt man zu dem Schluß, daß Spätmetastasen ohne örtliches Rezidiv als Todesursache vielleicht doch häufiger sind, als aus Statistiken hervorgeht, die jeweils nur ein relativ großes Material erfassen können.

Es müßte an dieser Stelle noch etwas über die möglichen Ursachen der auffallend langen Latenzzeit zwischen Operation und dem Auftreten der allgemeinen Spätmetastase gesprochen werden. Verantwortlich sind vielfach dieselben Vorgänge, die

beim Auftreten von späten Rezidiven eine Rolle spielen. Bei letzteren handelt es sich um Wucherungen der vor Jahren am Orte der Operation liegen gebliebenen Krebskeime. Sie sind vielfach nach Mammaoperation beobachtet worden. Um nur einige herauszugreifen: Kaufmann sah das Auftreten von örtlichen Spätrezidiven beim Mammakarzinom 11 und 16 Jahre nach der Operation, Jourdan 14 Jahre nach der Operation. Borst konnte noch 21 Jahre nach der Operation an einem Rezidiv — allerdings bei einem Lippenkrebs — Karzinomzellen in der Narbe eingeschlossen beobachten, von denen das Rezidiv ausgegangen war.

Bei den Metastasenbildungen geht durch Ernährungsstörungen und die Abwehrkräfte des Körpers zunächst wohl die Mehrzahl der vom Primärtumor losgelösten Zellen zugrunde, um schließlich dann doch an irgendwelchen Organen anzugreifen. Daß nicht alle verstreuten Tumorzellen wirksam werden, sondern im Blute oder erst in den Organen zugrunde gehen, dafür spricht wie Petrow angibt, daß wir äußerst selten eine miliare Karzinomatose nach Art einer miliaren Tuberkulose finden.

In den Fällen der später Metastasen (ohne örtliches Rezidiv) hat sicherlich ein heftiger Kampf zwischen dem Organismus und der Virulenz der Krebszellen stattgefunden, bis letztere nach Jahren doch den Sieg davontrugen. Borst spricht von einer praemetastatischen Phase, die so lange anhält, bis die Abwehrkräfte versagen.

Abderhalden hat im Blut proteolytische Enzyme gegen die Proteine des Krebsgewebes nachgewiesen. Viele Untersucher konnten diese Enzyme bestätigen, andere konnten sie nicht nachweisen. Kostoff hat auf Grund der Untersuchungen von Abderhalden die Meinung, daß es vielleicht überhaupt nicht möglich sei, daß Krebszellen im Blute lebend bleiben und hält es deshalb auch nicht für wahrscheinlich, daß eine Verschleppung des Krebses in andere Organe durch die Krebszelle als Ganzes erfolgt.

R. Stephan (Frankfurt) fand an einem großen Krankenmaterial, daß maligne Tumoren und deren Metastasen gegen die Strahlentherapie sich refraktär verhielten, wenn die Betroffenen eine Hypertonie und — seltener — eine Polyglobulie hatten. Er weist dies, wie das Auftreten von Metastasen bei transplantierten Geschwülsten an Tieren, nach Blutverlusten, auf allgemeine Einflüsse hin. Stephan betont weiterhin, daß von größter Bedeutung nicht nur für die Bekämpfung jeder Infektion, sondern auch für den Kampf des Organismus gegen das Karzinom das sogen. retikulo-endotheliale System Aschoff's sei.

Borst sagt wörtlich: „Ich habe die Vermutung, daß der Zustand des Blutes und der Lymphe nicht zu allen Zeiten und in gleicher Weise geeignet sind, Geschwulstzellen aufkommen zu lassen, indem ich mir vorstelle, daß die Säfte ebenso wie gegenüber anderen fremden Eindringlingen (z. B. Bakterien) gewisse Schutzkräfte gegenüber irgendwo eingeschleppten Zellen aufzubringen imstande sind. Die Geschwulstzellen finden nicht überall die zusagenden Existenzbedingungen und führen anfangs nur ein kümmerliches Gedeihen."

H. Floercken exstirpierte bei einer Reihe inoperabler Karzinomfälle des Menschen jeweils eine Nebenniere und sah dabei — wie auch im Tierexperiment — eine verblüffende Beeinflussungsmöglichkeit des Karzinomwachstums. Einwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion auf alle Formen von Geschwulstbildungen ist sehr wahrscheinlich und durch zahlreiche Veröffentlichungen bestätigt worden.

Wir sehen also eine Reihe von Vorgängen, chemisch-fermentative, hormonale, örtliche, allgemeine und andere spielen eine große Rolle für die Lokalisation und die Zeit des Auftretens wie für Bildung von Metastasen überhaupt. In unserem Fall müssen wir irgendwelche bis jetzt in ihrer Einzel- wie Gesamtwirkung noch nicht genau bekannte Prozesse im Organismus annehmen, die die verschleppten Krebszellen in ihrer son-

stigen enormen Wachstumsenergie schwächen, eine gewisse kontinuierliche Abwehrlage, eine praemetastatische Phase im Sinne Borst's, die bei der Frau lange Jahre bestanden hat. Schließlich erlahmten diese konstitutionellen Widerstandskräfte, wozu sicherlich das Alter und wohl auch der vor zwei Jahren aufgetretene Diabetes, der vielleicht schon Monate vor der Diagnosestellung bestanden haben mag, beitrugen.

Am Schlusse der Arbeiten möchte ich nicht versäumen, Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Borst für die gütige Überlassung des Materials, sowie Herrn Dr. Hörner für die stets bereitwilligst erteilten Ratschläge bei der Anfertigung der Arbeit zu danken.

Literaturangabe.

Aschoff L., Path. Anatomie 1928, Kap. Brustdrüse.

Borst M., Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1922.

Braun-Schultz, Die Brustdrüse. Im Henke-Lubarsch Bd. VII 2.

Blumenthal F., Krebsforschung 1930.

Brattström E., Ueber das Resultat der Operationen wegen Cancer mammae (1898—1915) aus Bruns Beiträge zur Chirurgie. 1921 Bd. 121.

Feist und Bauer, Zur Statistik des Brustkrebses. Beitr. z. Chir. 1922 Bd. 125.

Floercken H., Karzinom und Nebenniere. Klin u. experiment. Erfahrungen. Ztschr. f. Krebsforschung 1927, H. 5.

Hintze A., Welche Faktoren bestimmen die Prognose des Karzinoms. M. M. W. 1935, Nr. 8.

Hoffmann V., Die Therapie des Mamma-Karzinoms und ihre Erfolge (1898—1917) Bruns Beitr. z. Chir. Bd. 121, 1921.

Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1922.

König F., Sammelforschung über operative Krebsheilung bayerischer Chirurgen. Monatsschr. f. Krebsbekämpfung. 1933.

Kleinschmidt, Brustdrüse. Aus „Die Klinik der bösartigen Geschwülste" von Payr-Zweifel 1927.

Kostoff D., Protein-Reaktionen und Tumorforschung. Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. 34, H. 1.

Labhardt, Zur Frage der Dauerheilung des Krebses. Aus „Beitr. z. klin. Chir." Bd. 33.

Meyer R., Die histologischen Grundlagen der Karzinomdiagnose. Sonderabdruck aus dem Zentralbl. für Gynäkologie 1928 Nr. 43.

Morosowsky, Krebsstatistik nach den Befunden des pathologischen Instituts zu München. (1901—1911) (Inaug. D.)

Schröder, Zur Dauerheilung des Krebses. Beitr. zur klin. Chir. Bd. 45.

Simon L., Resultate der operativen Karzinombehandlung. Monatsschr. f. Krebsbekämpfg. 1933.

Wiesmann, Ueber die Endresultate der in den Jahren 1896—1916 operierten Mamma-Karzinome. Bruns Beitr. z. Chir. Bd. 122, 1921.

Wolff J., Lehre von der Krebskrankheit. 1911.

Wunderli, Ueber die in den letzten 25 Jahren beobachteten Mamma-Karzinome mit besonderer Berücksichtigung der operativen Endresultate. Dtsche. Zeitschr. f. Chir. Oktober 1906, Bd. 84.

Yoon Ch., Pathol.-Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege beim Mamma-Karzinom. Sonderabdruck aus Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1926.

Lebenslauf.

Geboren bin ich, Franz Leitermann, am 2. März 1908 zu München als Sohn der Gärtnereibesitzerseheleute Josef und Wallburga Leitermann.

Nach 5 jährigem Besuch der Volksschule kam ich in die Realschule, anschließend in die Luitpold-Oberrealschule in München. Ostern 1928 erhielt ich das Reifezeugnis der Luitpold-Oberrealschule-München, zugleich das Zeugnis über die Ergänzungsprüfung in der lateinischen Sprache. Som. Sem. 1928 mit Som. Sem. 1933 studierte ich in München Medizin. Nach beendigtem Staatsexamen (22. Dezember 1933) war ich vom 1.I.34 mit 31.XII.34 am Städtischen Krankenhaus Freising als Medizinalpraktikant, anschließend vom 1. Jan. 1935 bis 31. März 1935 als Assistenzarzt tätig. Seit 10. April 1935 bin ich am Pathologischen Institut München als Volontärarzt.